



## Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士（医学）
報告番号	甲第1613号
学位記番号	第1148号
氏名	相木 佐代
授与年月日	平成30年3月26日
学位論文の題名	<p>Cognitive dysfunction among newly diagnosed older patients with hematological malignancy: frequency, clinical indicators and predictors (高齢血液がん患者の認知機能障害の頻度と関連および予測因子の検討)</p> <p>Jpn J Clin Oncol. 2018 Jan 1;48(1):61-67</p>
論文審査担当者	<p>主査： 松川 則之 副査： 早野 順一郎, 明智 龍男</p>

## 論文内容の要旨

### 背景

がん患者において、認知機能障害は頻度が高く、意思決定能力などに悪影響を及ぼす。本研究の目的は、新規に血液がんと診断され、化学療法を受ける高齢患者における認知機能障害の頻度とその関連因子、及び1ヶ月後の新規の認知機能障害の発現頻度とその予測因子を明らかにすることである。

### 方法

対象は、新規に悪性リンパ腫または多発性骨髄腫と診断された65歳以上の患者とした。重篤な身体及び精神疾患や認知機能障害を有する者などは除外した。本研究は、名古屋市立大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得て行われ、ヘルシンキ宣言に記載された原則に従って行った。

対象者を連続的にサンプリングして、適格性評価を行い、適格患者に対しては研究に関するインフォームドコンセントを行い、同意が得られた患者に対して以下の調査を行った。

### 調査項目

化学療法開始前(以下 T1)に、高齢者総合的機能評価を実施した。すなわち、認知機能をMini-Mental State Examination(以下 MMSE)で評価するとともに、日常生活動作、手続き的日常生活動作、13項目の主観的症状、抑うつ、合併症、栄養状態、多剤併用の有無について、信頼性・妥当性の確立した方法を用いて調査した。また患者背景についても情報を得た。

さらに、1ヶ月後(以下 T2)にも MMSE を実施した。

### 統計解析

MMSE において 30 点満点中 23 点以下を認知機能障害ありとして二値化し、認知機能障害の頻度を求めた。認知機能障害の関連因子を明らかにするために、MMSE を従属変数、その他の変数を独立変数として単変量解析を行い、有意水準  $p < 0.10$  である変数をロジスティック回帰分析に投入した。

予測因子を求めるために、T1 で認知機能障害を認めなかった患者群において、T2 における認知機能障害の頻度を求めるとともに、同様の統計的方法を用いて予測因子に関する検討を行った。加えて、同定された因子の予測能の精度の指標として曲線下面積(以下 AUC)、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率、陽性尤度比を算出した。

### 結果

223 名の対象者のうち、不適格者 50 名(身体的重篤 21 名、精神的重篤 9 名、重度認知機能障害 9 名など)を除外した。173 名の適格者のうち 156 名から同意を得た。最終的に 145 名が調査を完遂した。平均年齢(±標準偏差)は 73.8(±5.9)歳であった。

145 名のうち、29 名(20%、95%信頼区間(以下 CI):14-27%)で認知機能障害を認めた。多重ロジスティック回帰分析の結果、浅い教育歴(オッズ比: 4.6 95%CI: 1.71-12.40)と手続き的日常生活動作障害(オッズ比: 4.2 95%CI: 1.44-12.13)が認知機能障害に関する有意な関連因子であることが示された。

T1 で認知機能障害を認めなかった 116 名のうち、99 名が T2 での調査に参加し、うち、7 名(7%、95%CI : 2-12%)において新たに認知機能障害が出現した。単変量解析の結果、主観的症状としてもの忘れの自覚があることのみが有意な予測因子であった。ロジスティック回帰分析は、独立変数が 1 因子のみであったため施行しなかった。同項目による予測能は、AUC0.81、感度 87.5%、特異度 75%、陽性的中率 20.5%、陰性的中率 98.6%、陽性尤度比 10.53 であった。

## 討論

血液がんと診断された高齢の患者において、認知機能障害の頻度は 20%であり、浅い教育歴および手続き的日常生活動作障害を有することがその関連因子であると示された。さらに、化学療法の開始 1 カ月後の新たな認知機能障害の頻度は 9%であり、もの忘れの自覚がその予測因子であった。

本研究の先行研究と比した強みとしては、世界で初めて高齢かつ血液がんに罹患している者の認知機能障害を縦断的に調査した点、患者が連続的にサンプリングされ、かつ脱落率が最小限に抑えられた点、信頼性と妥当性が担保された尺度を用いて高齢者総合的機能評価を実施した点、などがある。

一方、本研究の限界は、MMSE は微妙な認知機能の変化を評価できる尺度ではなく、認知症やせん妄の診断について評価を行っていない点、T1 と T2 との期間は認知機能障害の変化を検出するには短すぎた可能性がある点である。その他、個々の化学療法レジメンを考慮しなかった点、日本の単一の機関で実施されたという点、T1 での認知機能障害患者のサンプルサイズはロジスティック回帰分析を実施するには不十分である可能性が挙げられる。以上のことから、この研究の結果を他の集団、特に固形がんの患者に一般化する際には注意を払うべきである。

## 結論

認知機能障害は高齢血液がん患者において頻度が高い問題である。医療従事者は治療を開始する前に日常的に評価するべきであるし、もの忘れを自覚する者に対しては注意深く観察を行うべきである。

#### 論文審査の結果の要旨

【目的】がん患者において、認知機能障害は頻度が高く、意思決定能力などに悪影響を及ぼす。本研究の目的は、新規に血液がんと診断され、化学療法を受ける高齢患者における認知機能障害の頻度とその関連因子、及び1ヶ月後の認知機能障害の発現頻度とその予測因子を明らかにすることである。

【方法】対象は、新規に悪性リンパ腫または多発性骨髄腫と診断された65歳以上の患者とした。重篤な身体及び精神疾患や認知機能障害を有する者などは除外した。本研究は、名古屋市立大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得て行われ、ヘルシンキ宣言に記載された原則に従って行った。対象者を連続的にサンプリングして、適格患者のうち同意が得られた者に対して以下の調査を行った。

調査項目：化学療法開始前(以下 T1)に、高齢者総合的機能評価を実施した。すなわち、認知機能をMini-Mental State Examination(以下 MMSE)で評価するとともに、日常生活動作、手続き的日常生活動作、13 項目の主観的症状、抑うつ、合併症、栄養状態、多剤併用の有無について、信頼性・妥当性の確立した方法を用いて調査した。また患者背景についても情報を得た。さらに、1 ヶ月後(以下 T2)にも MMSE を実施した。

統計解析：MMSE において 30 点満点中 23 点以下を認知機能障害ありとして二値化し、認知機能障害の頻度を求めた。認知機能障害の関連因子を明らかにするために、MMSE を従属変数、その他の変数を独立変数として単変量解析を行い、有意水準  $p < 0.10$  である変数をロジスティック回帰分析に投入した。予測因子を求めるために、T1 で認知機能障害を認めなかった患者群において、T2 における認知機能障害の頻度を求めるとともに、同様の方法を用いて予測因子に関する検討を行った。加えて、同定された因子の予測能の精度の指標として曲線下面積 AUC)、感度、特異度、陽性的中率等を算出した。

【結果】223 名の対象者のうち、不適格者 50 名(身体的重篤 21 名、精神的重篤 9 名、重度認知機能障害 9 名など)を除外した。173 名の適格者のうち 156 名から同意を得た。最終的に 145 名が調査を完遂した。平均年齢(±標準偏差)は 73.8(±5.9)歳であった。145 名のうち、29 名(20%、95%信頼区間(以下 CI):14-27%)で認知機能障害を認めた。多重ロジスティック回帰分析の結果、浅い教育歴(オッズ比: 4.6 95%CI: 1.71-12.40)と手続き的日常生活動作障害(オッズ比: 4.2 95%CI: 1.44-12.13)が認知機能障害に関する有意な関連因子であることが示された。T1 で認知機能障害を認めなかった 116 名のうち、99 名が T2 での調査に参加し、うち、7 名(7%、95%CI : 2-12%)において新たに認知機能障害が出現した。単変量解析の結果、主観的症状としてのもの忘れの自覚があることのみが有意な予測因子であった。ロジスティック回帰分析は、独立変数が 1 因子のみであったため施行しなかった。同項目による予測能は、AUC0.81、感度 87.5%、特異度 75%、陽性的中率 20.5%、陰性的中率 98.6%、陽性尤度比 10.53 であった。

【考察】血液がんと診断された高齢の患者において、認知機能障害の頻度は 20%であり、短い教育経験および手続き的日常生活動作障害がその関連因子であると示された。化学療法の開始1カ月後の新たな認知機能障害の頻度は 9%であり、もの忘れの自覚がその予測因子であった。本研究の限界は、MMSE は微妙な認知機能の変化を評価できる尺度ではない点、T1 と T2 との期間は認知機能障害の変化を検出するには短すぎた可能性がある点等である。

【審査の内容】主査の松川より、1) 重篤な認知機能障害を除外した妥当性、2) 疾患特異的な認知機能障害をみることが目的であれば対照群が必要なのではないかと、3) 何らかの仮説をもって研究を計画したのか、4) 関連・予測因子として IADL や自覚的な物忘れ等が抽出されているが、これは認知症のリスク要因を評価しているにすぎないのではないかと、5) 化学療法が認知機能障害に悪影響を与えたという根拠、6) 結果をどのように日常臨床に生かしていくか、7) 本研究を通して学んだこと等、計 9 項目、次いで第 1 副査の早野教授より、1) 疾患特異性を検討したい場合の研究デザインについて、2) T1 における認知機能低下の原因、3) 健常群の MMSE のデータについて、4) T1 の認知機能障害に心理的要因の関与が少ないと考える理由、5) MMSE を 2 値化した理由、6) MMSE の得点分布、7) MMSE の再現性とそれが研究結果に影響を与える可能性について、8) うつ病を除外しないでよいのか等、計 10 項目、第 2 副査である明智教授より、専攻領域に関する質問として、1) がんと認知症各々の疾患の軌跡について、2) 痛みと抑うつ/不安など双方が存在する場合のマネジメント方法について、3) がん患者の家族/遺族ケア、4) 安楽死についてどう考えるか等、計 4 項目の質問があった。

これらの質問に対し、おおむね適切な回答が得られたことから、申請者は学位論文の内容を十分に理解していると判断した。本研究は、高齢血液がん患者の認知機能障害の頻度や関連、予測因子を明らかにした初めての研究であり医学的にも高く評価される。以上をもって本論文の著者には、博士(医学)の称号を与えるに相応しいと判断した。

論文審査担当者 主査 松川 則之

副査 早野 順一郎 明智 龍男